

Everolimús (votubia®) en angiomiolipoma renal en pacients amb complex d'esclerosi tuberosa



L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent:

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH). Everolimus (Votubia®) en angiomiolipoma renal en pacients amb complex d'esclerosi tuberosa. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | comunicacio.aquas@gencat.cat | <http://aquas.gencat.cat>

© 2015, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Primera edició: Barcelona, octubre de 2015

Correcció: Àtona

Disseny: Isabel Parada (AQuAS)



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

Everolimús (votubia®) en angiomiolipoma renal en pacients amb complex d'esclerosi tuberosa

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan Pons

Vocals

Joan Albert Arnaiz

Arantxa Catalán

Anna Clopés

Laura Diego

Ester Dorca

Pau Ferrer

Jose Bruno Montoro

Dolors Navarro

Albert Selva

Guillem Pintos

Secretaria

Berta Sunyer

Òrgan tècnic de coordinació

Berta Sunyer

Josep Maria Guiu

Ana de Andrés

Experts clínics

Dra. Roser Torra, Malalties Renals Hereditàries, Servei de Nefrologia. Fundació Puigvert

La Dra. Torra declara la participació en un assaig clínic X2 de Novartis i un assaig clínic independent realitzat a Puigvert amb el fàrmac avaluat. També declara haver rebut formació per part de Novartis l'any 2013-2014.

ÍNDEX

Àrea descriptiva del fàrmac i del problema de salut	5
Descripció del medicament	5
Descripció del problema de salut	5
Prevalença i incidència	6
Evolució i pronòstic	7
Diagnòstic	7
Tractament actual de la malaltia	8
Àrea d'acció farmacològica	9
Mecanisme d'acció	9
Indicació	9
Posologia, forma de preparació i administració	9
Avaluació de l'eficàcia	10
Assaigs clínics disponibles	10
Resultats dels assaigs clínics	10
Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats	14
Avaluació de fonts secundàries	15
Guies de practica clínica, consens i/o recomanacions per al tractament del CET	15
Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents	15
Avaluació de la seguretat	16
Precaucions, contraindicacions i poblacions especials ⁷	17
Àrea econòmica	20
Dades d'eficiència	20
Cost del tractament amb Votubia® a Catalunya (impacte pressupostari)	20
DISCUSSIÓ	21
Conclusions	23
Bibliografia	24
Annex 1. Metodologia	27

ÀREA DESCRIPTIVA DEL FÀRMAC I DEL PROBLEMA DE SALUT

Descripció del medicament

Nom genèric: everolimús

Nom comercial: Votubia®

Laboratori: Novartis Europharm Ltd

Grup terapèutic: inhibidors de proteïna-cinasa

Codi ATC: L01XE10

Via d'administració: oral

Tipus de dispensació: ús hospitalari

Informació de registre: centralitzat EMA, medicament orfe, aprovació condicional i monitoratge addicional

Data d'aprovació: 02/09/2011

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Preu unitari de facturació*
VOTUBIA 2,5 mg comprimits	30	684619	43,91 €
VOTUBIA 5 mg comprimits	30	684617	87,83 €

* Preu unitari de facturació (PVL) segons nomenclàtor del CatSalut a gener del 2014.

nd: l'everolimús no està definit i està pendent de rebre preu per la indicació d'AML en pacients amb esclerosi tuberosa.

Descripció del problema de salut

El complex esclerosi tuberosa (CET) és un trastorn genètic poc freqüent que causa el creixement de tumors benignes al cervell i altres òrgans (ulls, cor, pulmó, fetge, ronyó i pell). Té una expressió clínica extremament heterogènia i els símptomes varien depenent de la ubicació dels tumors, predominant les manifestacions cutànies, renals i neurològiques.³

És una malaltia hereditària autosòmica dominant amb una penetrància de quasi el 100% i produïda per una mutació en el gens TSC1 o TSC2. Aquestes mutacions apareixen de manera espontània en almenys un 60% dels casos.¹ Les proteïnes afectades que deriven de mutacions dels gens TSC1 i TSC2 es denominen, respectivament, hamartina i tuberina, que actuen com a repressors tumorals. Entre el 80 i 85% dels pacients amb CET tenen mutacions en un dels gens TSC1 o TSC2.³ Concretament, les mutacions de TSC1 suposen un 20-25% de totes les mutacions identificades, i les mutacions de TSC2 la resta.¹⁵ En un 15-20% dels pacients amb CET no es troben mutacions en cap dels dos gens.

Els signes més comuns són les lesions dermatològiques, amb taques hipomelàniques i angiofibromes facials (afecten pràcticament tots els pacients amb CET), convulsions epilèptiques, problemes en la conducta, retard mental i problemes renals.^{4, 5}

Les lesions renals més comunes associades amb CET són angiomiolipomes (AML) i quists. Altres manifestacions renals menys freqüents inclouen oncocitoma, malaltia intersticial, glomeruloesclerosi focal i segmentària i altres lesions renals de tipus neoplàsic. La presència de tumors malignes al CET no està augmentada, però apareixen abans i són d'estirp més variada. Tot i que l'afectació renal és comú al CET, la majoria dels pacients tenen pocs o cap símptoma relacionat amb la malaltia renal.²

Els AML renals són neoplàsies mesenquimals benignes, normalment ben delimitades (però no encapsulades) que poden aparèixer a qualsevol lloc del parènquima renal. Els AML tenen dos subtipus histològics diferents: la variant clàssica, tumors compostos de teixit adipós, musculatura llisa i vasos sanguinis irregulars en proporcions variables, i la variant epitelioida, que es caracteritza per la proliferació d'elements epitelioides que en ocasions presenten focalment elements propis de la variant clàssica. La variant epitelioida pot derivar en tumor maligne.²

Les manifestacions clíniques més comunes dels AML renals simptomàtics es relacionen tant amb la seva hemorràgia (hemorràgia intratumoral o retroperitoneal) com amb el seu efecte de massa (massa abdominal o al flanc, dolor al flanc i/o sensibilitat, hipertensió i insuficiència renal)^{2, 8, 13, 14, 16, 17}

Els AML poden causar hemorràgies considerables que en ocasions poden ser potencialment mortals. Tanmateix, els AML renals són la causa més comuna de la síndrome de Wunderlich, una hemorràgia retroperitoneal potencialment mortal, no traumàtica.¹⁵ No obstant això, l'AML s'associa amb una taxa de creixement lent i constant (tot i que varia molt entre pacients) que en general té una baixa morbiditat.²⁷

El risc d'hemorràgia important està relacionat amb el grau de vascularització,^{2, 19} la mida de l'AML (≥ 4 cm de diàmetre),²² i el diàmetre dels aneurismes dins de l'AML (5 mm o més).^{2, 21}

Prevalença i incidència

En diferents estudis s'ha descrit una prevalença d'AML renals entre un 50-90% dels pacients amb CET.^{2, 8-10, 22} La prevalença i la mida dels AML renals augmenten amb l'edat,^{2, 8-12} són més nombrosos i arriben a una grandària major en les dones que en els homes. També s'ha descrit una major prevalença d'AML renal en pacients amb mutació del TSC2 comparat amb el TSC1.²²

El CET té una prevalença estimada de 8,8 casos per 100.000 habitants, amb una incidència d'1 cas per 10.000 naixements vius.¹⁸ Així, s'estima que a Espanya hi ha teòricament uns 4.400 casos, tot i que l'Associació Nacional d'Esclerosi Tuberosa comenta que actualment té coneixement de 280 pacients diagnosticats a Espanya.

Evolució i pronòstic

La gravetat de la malaltia pot variar molt entre els individus afectats. Les complicacions en els òrgans principals són la font predominant de morbiditat en adolescents i adults joves amb CET i contribueixen a un augment de la mortalitat.³

Les complicacions renals són la causa més comú de mortalitat en pacients adults amb CET.²² En general, els AML, juntament amb els SEGA i les complicacions pulmonars, són les causes més freqüents de reducció de l'esperança de vida d'aquests pacients.²³ Sembla que els pacients amb mutació al gen TSC2 desenvolupen una clínica més greu amb una afectació visceral extensa.²²

Diagnòstic

El diagnòstic del CET es basa en criteris clínics i/o en els resultats del test genètic. Segons el consens internacional de CET,^{3, 6} el diagnòstic es basa en el nombre de criteris majors i menors (vegeu la taula 1) que es manifesten en el pacient. El diagnòstic definitiu requereix 2 criteris majors o un major i ≥ 2 criteris menors. Els pacients amb *possible* CET compleixen amb un criteri major o ≥ 2 criteris menors.

Taula 1. Criteris clínics per al diagnòstic del CET

Criteris majors	Criteris menors
Màcules hipomelanòtiques (≥ 3 , almenys 5 mm de diàmetre)	Lesions a la pell en forma de confeti
Angiofibromes (≥ 3) o plaques fibroses cefàliques	Pous d'esmal dental (>3)
Fibromes unguials	Fibromes intraorals (≥ 2)
<i>Shagreen patch</i> (pell de taronja)	Plaques acròmiques retinianes
Hamartomes retinians múltiples	Quist múltiple renal
Displàsia cortical	Hamartomes no renals
Nòduls subependimaris	
Astrocitoma subependimari de cèl·lules gegants	
Rabdomioma cardíac	
Limfangioleiomiomatosi (LAM)*	
Angiomiolipomes (≥ 2)*	

*Combinació de LAM i angiomiolipomes sense cap altra manifestació no és suficient per concloure diagnòstic definitiu del CET.

Les directrius internacionals recomanen les proves genètiques quan hi ha sospita de CET, que no pot ser confirmat clínicament.⁶ Cal tenir en compte que entre un 10 i un 20% dels individus amb CET no tenen cap mutació identificada mitjançant les proves genètiques i, per tant, el resultat d'una prova de mutació negativa no exclou el diagnòstic de CET en un individu aparentment afectat.

Per a la detecció dels AML renals s'utilitzen l'ultrasò, la ressonància magnètica (RM) o la tomografia computada (TC).² La precisió diagnòstica depèn de la quantitat de teixit adipós que conté el tumor.² Les directrius internacionals recomanen revisions periòdiques mitjançant ecografia de la zona abdominal un cop el pacient sigui diagnosticat amb CET, independentment de l'edat. Es recomana l'ús d'RM periòdica per poder detectar també

aquells tumors que contenen poc teixit adipós. Addicionalment, es recomana un seguiment de la pressió arterial a causa del risc d'hipertensió secundària i revisar la funció renal mesurant la taxa de filtració glomerular.²⁰

Tractament actual de la malaltia

El tractament dels AML renals es basa en la simptomatologia i la grandària del tumor. Les indicacions fonamentals per a la intervenció inclouen símptomes com el dolor, el sagnat o la sospita de malignitat. El tractament profilàctic es justifica en tumors grans amb elevat risc de sagnat (≥ 4 cm d'ample o aneurismes intraAML de ≥ 5 mm de diàmetre).²

Les opcions de tractament actuals dels AML són:

1. Intervencions quirúrgiques: inclouen l'embolització arterial selectiva, la nefrectomia parcial o radical i l'ablació per radiofreqüència.²

L'embolització arterial selectiva és el tractament d'elecció tant per al control de l'hemorràgia en el context agut com per a l'abordatge d'AML aïllats amb indicació d'intervenció. Aproximadament el 85% dels pacients intervinguts amb embolització arterial selectiva desenvolupen la síndrome de postembolització, que inclou febre i dolor.³² Un dels riscos més importants associats a l'embolització és la pèrdua de parènquima renal, sobretot en pacients amb múltiples AML.

La nefrectomia parcial té un risc elevat d'hemorràgia i està recomanada en aquells pacients amb tractament quirúrgic profilàctic per la mida del tumor o pels símptomes quan no és possible l'embolització.

L'ablació per crioteràpia o per radiofreqüència es pot considerar en AML petits (≤ 3 cm) en creixement. La nefrectomia total només està indicada quan totes les altres opcions de tractament han fallat.^{2, 27}

2. Inhibidors mTOR: l'everolimús és un inhibidor selectiu de mTOR. La proteïna-cinasa mTOR està implicada en múltiples funcions, entre d'altres en la regulació del creixement, la proliferació i la mort cel·lular. Els inhibidors mTOR tenen efectes immunosupressors, antiproliferatius (entre els quals antifibròtics) i antineoplàsics. El primer inhibidor mTOR descrit va ser la rapamicina (sirolimús). El sirolimús està indicat per prevenir el rebuig d'òrgans després d'un trasplantament i sense indicació per al tractament d'AML en pacients amb CET. El tractament amb sirolimús va demostrar en quatre estudis la reducció del volum d'AML renal en adults amb CET.²⁴⁻²⁵

L'everolimús està indicat per al tractament de pacients adults amb AML renal associat al CET que presenten risc de complicacions (basat en factors com la mida del tumor o la presència d'aneurisma o de tumors múltiples o bilaterals), però que no requereixen cirurgia immediata.

A continuació, en aquest informe, s'avalua l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de Votubia® per al tractament de l'AML renal en pacients amb CET.

ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

Mecanisme d'acció

L'everolimús (Votubia®) és un inhibidor selectiu de la proteïna-cinasa mTOR. Everolimús s'uneix a la proteïna intracel·lular FKBP-12, formant un complex que inhibeix l'activitat del mTORC1. La inhibició de la via de senyalització mTORC1 interfereix en la traducció i la síntesi de proteïnes implicades en el cicle cel·lular, l'angiogènesi i la glucòlisi.

Indicació

El producte **Votubia®** (everolimús) és un medicament orfe i està aprovat per l'EMA per a les indicacions següents:⁷

1. Angiomiolipoma renal associat amb el CET

Votubia està indicat per al tractament de pacients adults amb angiomiolipoma renal associat al CET que presenten risc de complicacions (basat en factors com la mida del tumor o la presència d'aneurisma o la presència de tumors múltiples o bilaterals) però que no requereixen cirurgia immediata.

2. Astrocitoma subependimari de cèl·lules gegants (SEGA) associat amb el CET

Votubia està indicat per al tractament de pacients amb astrocitoma subependimari de cèl·lules gegants (SEGA) associat amb el CET que requereixen intervenció terapèutica però no són susceptibles a cirurgia.

El principi actiu everolimús està comercialitzat pel mateix laboratori (Novartis) amb el nom comercial de Certican® i Afinitor® per prevenir el rebuig d'òrgans després d'un trasplantament hepàtic, renal o cardíac al·logènic i per al tractament de pacients amb càncer avançat de cèl·lules renals, els tumors neuroendocrins avançats i el càncer de mama metastàtic, respectivament.

Posologia, forma de preparació i administració

Everolimús s'administra per via oral una vegada al dia, amb o sense menjar. Els comprimits s'han d'empassar sencers amb un got d'aigua, i no s'han de mastegar ni triturar. Per a pacients que no poden empassar els comprimits, es poden dispersar completament en un got amb aproximadament 30 ml d'aigua.⁷

La dosi d'everolimús recomanada per al tractament d'AML renal associat amb CET és de 10 mg un cop al dia.⁷

El tractament antiepilèptic concomitant pot afectar el metabolisme de l'everolimús.

AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

Assaigs clínics disponibles

Es disposa de l'informe EPAR de l'EMA amb l'última revisió publicada l'any 2014.⁵ Es presenta l'assaig clínic pivotal de fase III (EXIST-2)²⁶ i es descriuen breument els resultats dels estudis de suport EXIST-1.

Resultats dels assaigs clínics

ESTUDI PIVOTAL EXIST-2 (M2302)

L'estudi EXIST-2²⁶ és un assaig clínic de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb doble cegament, que compara everolimús amb placebo per al tractament de l'AML renal en pacients amb CET i en pacients amb limfangioleiomiomatosis (LAM) esporàdica.

Els resultats publicats corresponen a la fase de tractament principal de l'estudi que va incloure el període des de l'aleatorització del primer pacient fins que l'últim pacient aleatoritzat es tractés amb everolimús o placebo durant 6 mesos. Aquesta fase es va dividir en:

- I. Període de tractament amb doble cegament.
- II. Període de tractament obert: als pacients del grup placebo que van experimentar progressió de l'AML (per revisió radiològica central) durant la fase de tractament doble cegament se'ls va oferir la possibilitat de ser tractats de manera oberta amb everolimús.

A tots els pacients que van finalitzar la fase de tractament principal se'ls va oferir la possibilitat d'entrar a l'estudi d'extensió i rebre tractament amb everolimús.

A la taula 2 es descriuen les característiques principals de l'estudi i els resultats principals d'eficàcia publicats fins al moment, corresponents a la fase de tractament principal de l'estudi ja finalitzada (a data de 30 de juny del 2013).

Taula 2. EXIST-2

Referència: Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013 Mar 9; 381(9869):817-24.

-Nre. de pacients: 118

-Objectiu: eficàcia i seguretat d'everolimús en el tractament de l'AML en pacients amb CET i LAM esporàdica.

-Disseny: estudi fase III, aleatoritzat (ràtio 2:1, estratificat per tractament amb inductors enzimàtics), doble cegament, controlat amb placebo i multicèntric. Els pacients amb LAM van ser estratificats al grup de pacients sense tractament amb inductors enzimàtics.

-Tractament grup actiu i tractament grup control:

Intervenció: everolimús: Dosi inicial: 10 mg/dia. Ajust de dosi segons toxicitat.

Control: placebo.

-Criteris d'inclusió:

- Pacients ≥18 anys amb CET o amb LAM (provada per biòpsia o una tomografia computada del tòrax).
- Almenys 1 AML ≥3 cm de diàmetre diagnosticada amb RM o TC.

-Criteris d'exclusió:

- Pacients amb AML que requereix intervenció quirúrgica en el moment de l'aleatorització.
- Hemorràgies relacionades amb AML o embolització 6 mesos abans de l'aleatorització.
- Pacients amb LAM amb difusió de CO₂ (DL_{co}) ≤ 35%, saturació d'oxigen per sota del normal en repòs o saturació d'oxigen ≤ 88% en el test de la marxa dels 6 minuts fins a 6L/min d'oxigen.
- Tractament previ amb fàrmacs antiproliferatius.

-Duració de l'estudi: 6 mesos.

-Tipus d'anàlisi: ITT (avaluació per un comitè independent).

-Variables de resultat:

Variable principal: taxa de resposta de l'AML (% de pacients amb millor resposta global)*

Variables secundàries:

Temps fins a la progressió de l'AML.

Taxa de resposta de lesions cutànies.

Temps fins a resposta a l'AML.

Duració de la resposta a l'AML.

Duració resposta lesió cutània.

Resultats d'eficàcia exploratòria.

-Pèrdues: 20 (17%); 13 del grup placebo i 7 del grup everolimús.

-Característiques basals dels pacients inclosos:

Característiques d'interès	Everolimús (N=79)	Placebo (N=39)
Edat (mediana)	32 (18-61)	29 (18-58)
Sexe femení; N (%)	52 (66)	26 (67)
Pacients CET; N (%)	77 (97)	36 (92)
Pacients amb LAM esporàdic; N (%)	2 (3)	3 (8)
Pacients amb LAM; N (%)	22 (28)	7 (18)
Presència de SEGA; N (%)	43 (54)	14 (36)

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Everolimús (79)	Placebo (39)	Diferència de la taxa de resposta (IC 95%)	P-value	Observacions
Variable principal:					
Taxa de resposta de l'AML*	41,8%; 33 de 79 (95% CI 31-53%)	0%; 0 de 39 (95% CI 0-9%)	42% (95% CI 24-58%)	p<0,0001	
Variables secundàries:					
Temps fins a la progressió	11,37 mesos	n.a.	-	-	
Taxa resposta lesions cutànies	26%; 20 de 77 (95% CI 17-37%)	0%; 0 de 37 (95% CI 0-10%)	-	P=0,0002	

Abreviacions: IC: interval de confiança; ITT: anàlisi per intenció de tractar; PP: anàlisi per protocol; AML: angiomiolipoma; n.a.: no evaluable. ***Taxa de resposta:** proporció de pacients amb resposta tumoral, definida com la reducció en el volum total de les lesions diana $\geq 50\%$ respecte al valor basal, en absència de progressió de l'AML. **Progressió** definida com: augment del nadir de $\geq 25\%$ en el volum de l'AML a un valor més gran que al valor basal (suma de tots els volums diana identificats al principi de l'estudi); aparició de nous AML ≥ 1 cm de diàmetre, augment en el volum del nadir $>20\%$ (nadir és el volum del ronyó més petit obtingut del pacient prèviament durant l'estudi incloent-hi el valor basal) i sagnats relacionats amb els AML de grau superior a 2. La taxa de resposta va ser mesurada de manera independent per revisió radiològica central. La confirmació de la resposta es va mesurar en un període d'almenys 8 setmanes.

Dels 118 pacients que varen entrar a l'estudi, 79 van ser aleatoritzats al grup d'everolimús i 39 al grup placebo. La mediana de l'edat dels pacients va ser de 32 i 29 anys al grup tractat amb everolimús i placebo, respectivament. Les dades demogràfiques i les característiques clíniques basals eren comparables entre grups, excepte una major proporció de pacients amb SEGA al grup tractat amb everolimús (vegeu les característiques basals a la taula 2).

La majoria dels pacients tenien AML bilateral (78%). Un 39% dels pacients havien rebut tractament quirúrgic per als AML abans d'entrar a l'estudi.

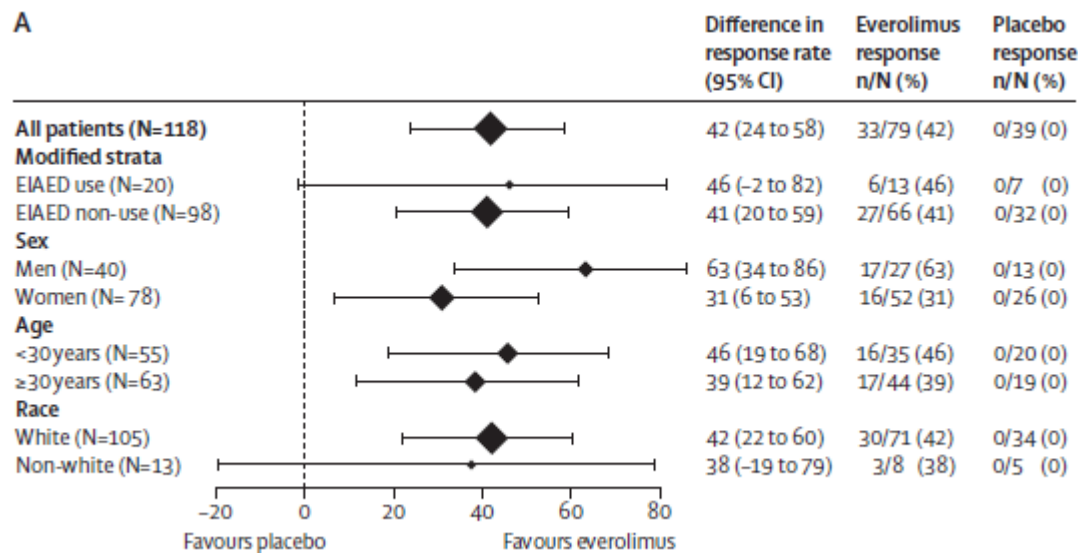
La durada del tractament amb everolimús va ser de mediana 38 i 34 setmanes en els pacients tractats amb everolimús i placebo, respectivament.

VARIABLE PRINCIPAL

La taxa de resposta de l'AML en els pacients tractats amb everolimús va ser 41,8% (95% CI 31-53%) *versus* 0% (95% CI 0-9%) del grup tractat amb placebo (p<0,0001). 32 pacients (40,5%) van tenir estabilització del tumor, el tumor va progressar en un pacient (1,3%) i 13 pacients (15,5%) no van ser avaluable. En el grup placebo (n=39) cap pacient va respondre, 31 pacients (79,5%) van observar estabilització del tumor, en 2 pacients (5,1%) el tumor va progressar i 6 pacients (15,4%) no van ser avaluable.

Els resultats de les anàlisis de subgrups van ser consistents amb l'efecte observat, independentment del tractament concomitant amb antiepilèptics, l'edat, sexe i la raça (vegeu la figura 1).

Figura 1. Forest plot de l'anàlisi de subgrups de la taxa de resposta de l'AML en pacients amb CET en funció del modified strata, sexe, edat i raça

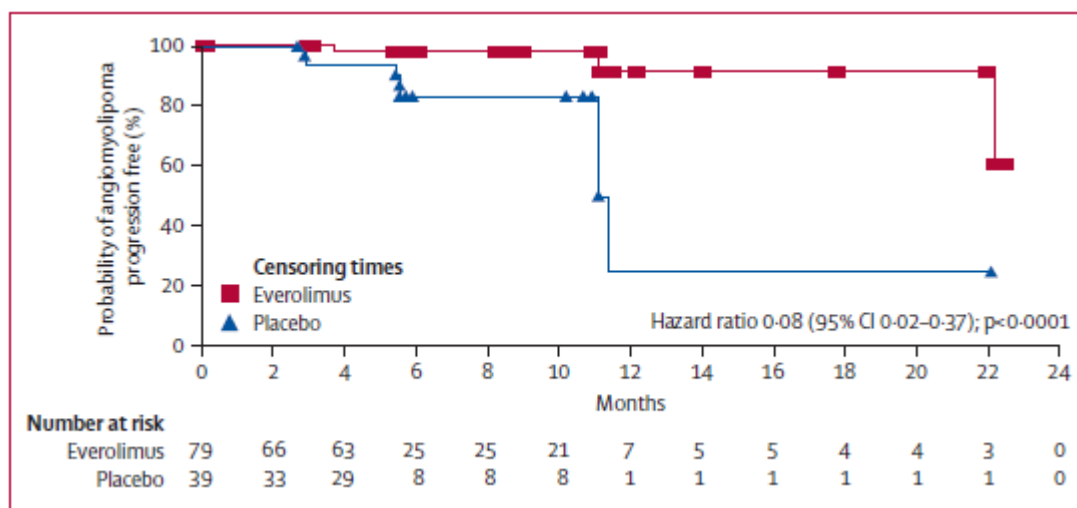


Totes les respostes observades al tractament amb everolimús es van mantenir entre 10 i 85 setmanes (*cutoff date*).

VARIABLES SECUNDÀRIES PRINCIPALS

Quant a la taxa de progressió de l'AML, l'everolimús va ser estadísticament superior al placebo (HR 0,08; IC 95%: 0,02-0,37; p<0,0001) (vegeu la figura 2). El 3,8% dels pacients tractats amb everolimús varen progressar, davant del 20,5% del grup placebo. La mediana de temps fins a la progressió de l'AML va ser d'11,4 mesos en el grup placebo, i en el grup everolimús no es va poder fer l'estimació.

Figura 2. Plot Kaplan-Meier del temps estimat per a la progressió de l'AML en pacients amb CET



La taxa de resposta a les lesions cutànies mesurada en 114 pacients que mostraven almenys una lesió cutània a l'inici de l'estudi va ser del 26% en pacients tractats amb everolimús davant de cap resposta en el grup placebo ($p=0,0002$). Segons dades de l'EPAR, la resposta observada durant els 10 mesos va ser parcial, no es va observar cap resposta completa i cap progressió. El 71,4% del grup everolimús i el 97,3% del grup placebo estaven estables. El 2,6% i 2,7% de pacients del grup everolimús i placebo, respectivament, no eren avaluable.

ESTUDIS DE SUPORT PER A AQUESTA INDICACIÓ

L'estudi **EXIST-1 (M2301)**²⁸ és un assaig clínic de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb doble cegament, que compara l'everolimús amb placebo per al tractament del SEGA en pacients amb CET.

La variable principal d'eficàcia de l'estudi va ser la taxa de resposta de SEGA, i les tres variables secundàries principals van ser el temps fins a la progressió del SEGA, el canvi absolut de la freqüència diària de convulsions i la taxa de resposta de lesions cutànies.

La taxa de resposta de l'AML va ser una variable de resultat exploratòria i va ser avaluada en un subgrup de pacients que tenien almenys un AML amb un diàmetre ≥ 1 cm de longitud. Es va definir la taxa de resposta dels AML com el percentatge de pacients amb reducció en el volum total dels AML $\geq 50\%$ respecte a l'inici de l'estudi i absència de progressió dels AML. Dels 44 pacients que presentaven AML a l'inici de l'estudi (30 pacients tractats amb everolimús i 14 pacients al grup placebo), el 53,3% ($n=16$) de pacients tractats amb everolimús van respondre al tractament davant de cap resposta al grup placebo.

Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats

ESTUDI PIVOTAL EXIST-2

A partir dels instruments proposats per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) per avaluar la qualitat metodològica dels estudis, es considera que l'estudi pivotal és de bona qualitat amb un baix risc de biaix i un nivell d'evidència 1+.

Aspectes rellevants a tenir en compte per valora la qualitat de l'estudi i l'aplicabilitat dels resultats:

- Es descriu una aleatorització computada amb una ràtio d'assignació 2:1 estratificada per tractament amb inductors enzimàtics i la presència de LAM. El disseny de l'estudi es considera adequat.
- El seguiment de l'estudi es descriu correctament, amb un 17% de pèrdues (N=20) (13 del grup placebo i 7 del grup everolimús). Les dades demogràfiques i les característiques clíniques basals eren comparables entre grups, exceptuant una major proporció de SEGA en el grup d'everolimús comparat amb el grup placebo. Un 39% dels pacients varen ser intervinguts quirúrgicament de l'AML abans de l'estudi i es desconeix les implicacions d'aquesta característica, ja que no es va fer cap anàlisi de subgrup per avaluar-ho. La població inclosa a l'estudi es considera representativa de la població a tractar, ja que la majoria dels pacients tenien almenys un AML ≥ 4 cm, amb la qual cosa es considera que tenen un elevat risc de complicacions renals i que poden necessitar cirurgia. Per altra banda, el percentatge de pacients amb tractament antiepilèptic a l'estudi (16,9%) pot ser inferior a la població amb CET, ja que les convulsions epilèptiques afecten aproximadament el 70-80% dels pacients.³¹
- La durada del tractament amb everolimús va ser de 38 i 34 setmanes en els pacients tractats amb everolimús i placebo, respectivament, xifra que es considera insuficient tenint en compte que es tracta d'un tractament crònic.
- L'anàlisi principal d'eficàcia és una anàlisi per intenció de tractar (ITT) prevista per protocol. La variable principal d'eficàcia, taxa de resposta de l'AML (% de pacients amb millor resposta global) és una variable subrogada. No s'ha trobat cap estudi que relacioni la taxa de resposta de l'AML amb una variable final d'eficàcia com una millora de la qualitat de vida o de la supervivència. Tanmateix, a l'estudi pivotal no hi ha dades de variables finals, com la qualitat de vida d'aquests pacients. Tampoc s'ha relacionat la reducció del volum de l'AML amb una reducció d'hemorràgies o funció renal.

ESTUDI DE SUPORT EXIST-1²⁸

A partir dels instruments proposats per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) per avaluar la qualitat metodològica dels estudis, es considera que l'estudi EXIST-2 és de bona qualitat, amb un baix risc de biaix i un nivell d'evidència 1+.

L'estudi EXIST-1 és un assaig clínic aleatoritzat de fase III, amb doble cegament, multicèntric i controlat amb placebo. Es descriu una aleatorització computada amb una ràtio d'assignació 2:1 estratificada per tractament amb inductors enzimàtics. El disseny de l'estudi es considera adequat.

La taxa de resposta d'AML va ser una variable exploratòria i per tant sense poder estadístic. Tanmateix, la població inclosa a l'estudi tenia una mediana d'edat d'uns 9,5 anys, xifra que no es considera representativa de la població diana d'aquesta indicació.

Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions per al tractament del CET

No hi ha guies de pràctica clínica del maneig de pacients amb CET.

El 2012 es va publicar el consens internacional sobre el maneig del CET,²⁰ que considera l'embolització seguida de corticosteroides la teràpia de primera línia per a la presentació d'AML amb hemorràgia aguda. Cal evitar la nefrectomia. En el cas d'AML asimptomàtica i creixent de més de 3 cm de diàmetre es recomana el tractament amb un inhibidor de mTOR com a primera línia. Com a segona línia de tractament en AML asimptomàtic recomanen l'embolització selectiva o resecció renal parcial.

Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents

Common Drug Review (CDR), Canada:²⁹ el comitè d'experts canadenc Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recomana que l'everolimús no sigui finançat, ja que no existeix evidència que relacioni la reducció del volum d'AML observat a l'estudi pivotal amb la reducció de complicacions a causa d'hemorràgies, evitar cirurgia o conservació a llarg termini de la funció renal.

Haute Autorité de Santé (HAS), França:³⁰ segons l'informe d'avaluació de l'everolimús elaborat per l'HAS l'any 2013, es recomana només per als pacients amb AML extens amb risc de complicacions, en un context no hemorràgic i quan no es poden sotmetre a cirurgia immediata (embolització o nefrectomia). Ser tractats amb everolimús no ha de significar per al pacient perdre l'oportunitat per a la cirurgia, ja que l'everolimús no és una alternativa a la cirurgia sinó un tractament temporal que pot preparar el pacient per a la cirurgia en si. L'HAS recomana el finançament de l'everolimús en un 65%.

AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

Les dades de seguretat s'extreuen de l'informe EPAR⁵ i les publicacions de l'estudi pivotal EXIST-2²⁶ i EXIST-1.²⁸

A l'estudi pivotal de fase III EXIST-2 es van observar efectes adversos en el 96,2% dels pacients en el grup d'everolimús (76/79) i en el 64,1% dels pacients en el grup placebo (25/39). Es van observar efectes adversos greus (grau 3-4) al 29,1% dels pacients en el grup d'everolimús *versus* el 7,7% dels pacients en el grup de placebo.

Els efectes adversos més freqüents van ser estomatitis, nasofaringitis, acnè, cefalea, tos i hipercolesterolèmia (vegeu la taula 3).

Taula 3. Efectes adversos per qualsevol causa en més del 10% dels pacient tractats amb everolimús de l'estudi pivotal (EXIST-1)⁵

	Everolimús N=79		Placebo N=39	
	Tots els graus	Grau 3*	Tots els graus	Grau 3*
Estomatitis	38 (48%)	1 (1%)	3 (8%)	0
Nasofaringitis	19 (24%)	0	12 (31%)	0
Acne	17 (22%)	0	2 (5%)	1 (3%)
Cefalea	17 (22%)	0	7 (18%)	0
Tos	16 (20%)	0	5 (13%)	0
Hipercolesterolèmia	16 (20%)	0	1 (3%)	0
Estomatitis aftosa	15 (19%)	2 (3%)	4 (10%)	0
Fatiga	14 (18%)	1 (1%)	7 (18%)	0
Úlceres orals	13 (16%)	2 (3%)	2 (5%)	0
Nàusees	13 (16%)	0	5 (13%)	0
Infecció urinària	12 (15%)	0	6 (15%)	0
Vòmits	12 (15%)	0	2 (5%)	0
Anèmia	10 (13%)	0	1 (3%)	0
Artràlgia	10 (13%)	0	2 (5%)	0
Diarrea	10 (13%)	0	2 (5%)	0
Dolor abdominal	9 (11%)	0	3 (8%)	1 (3%)

*No es va observar cap grau 4.

Es va reduir la dosi o es va interrompre el tractament a causa d'efectes adversos en un 48% i un 21% dels pacients tractats amb everolimús o placebo, respectivament. Un 4% dels pacients tractats amb everolimús i un 10% dels pacients tractats amb placebo varen suspendre el tractament a causa d'efectes adversos. En el grup tractat amb everolimús, els efectes adversos que varen derivar a la interrupció del tractament inclouen reducció de fòsfor en sang (grau 2), angioedema (grau 3), un pacient amb hipersensibilitat (grau 3) i broncospasme (grau 3) i convulsions no relacionades amb l'everolimús que van derivar en la mort del pacient per *status* epilèptic.

Es va observar amenorrea secundària al tractament amb everolimús en 7 pacients de 52 (13,5%), comparat amb una dona de 26 en el grup placebo (3,8%). Quatre casos es van resoldre sense tractament i tres casos van continuar amb amenorrea.

En el grup tractat amb everolimús es varen observar menys esdeveniments renals que en el grup placebo (everolimús 5,1% vs. placebo 15,4%):

- Proteïnúria: everolimús 3,8% vs. placebo 7,7%.
- Augment creatinina en sang: everolimús 1,3% vs. placebo 7,7%.
- Insuficiència renal aguda: everolimús 2,5% vs. placebo 0%.

A l'estudi es van observar infeccions en el 64,6% dels pacients tractats amb everolimús i en el 71,8% del grup placebo. La majoria van ser infeccions del tracte urinari i del tracte respiratori superior.

Precaucions, contraindicacions i poblacions especials⁷

Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu, a altres derivats de la rapamicina (everolimús, tacrolimús, sirolimús) o a algun dels excipients.

Poblacions especials

- Insuficiència renal: en pacients tractats amb everolimús s'han observat casos d'insuficiència renal (inclou insuficiència renal aguda), alguns amb desenllaç fatal. La funció renal dels pacients ha de controlar-se, especialment els pacients que tenen factors de risc addicionals que poden alterar més la funció renal.
- Insuficiència hepàtica: Votubia® no està recomanat en pacients amb angiomiolipoma renal associat amb CET i amb insuficiència hepàtica greu concomitant (Child-Pugh C), a menys que el benefici potencial superi el risc.

Interaccions

L'everolimús és inhibidor del citocrom CYP3A4 i CYP2D6, i existeix risc d'interaccions fàrmac-fàrmac clínicament rellevants (vegeu la taula 4).

S'ha d'evitar l'administració conjunta amb inhibidors i inductors de CYP3A4 i/o de la glicoproteïna P (PGP). Si no es pot evitar l'administració conjunta d'un inhibidor o inductor moderat, poden necessitar ajustaments de dosi de Votubia®.

El tractament concomitant amb inhibidors potents de CYP3A4 suposa un elevat augment de les concentracions plasmàtiques d'everolimús. En l'actualitat no es disposa de dades suficients per recomanar una dosi en aquesta situació, però no es recomana el tractament concomitant de Votubia® i d'inhibidors potents. Els pacients amb SEGA tractats amb inductors potents de CYP3A4 poden requerir un augment de les dosis de Votubia® per arribar als mateixos nivells plasmàtics que els pacients que no prenen inductors potents.

Cal tenir precaució quan s'administri Votubia® en combinació amb substrats de CYP3A4 administrats per via oral amb un estret marge terapèutic, a causa de la possibilitat

d'interaccions entre els fàrmacs. Si s'administra Votubia® amb substrats de CYP3A4 administrats per via oral amb un estret marge terapèutic (per exemple pimezida, terfenadina, astemizol, quinidina o derivats de l'ergotamina) s'ha de controlar el pacient per l'aparició de reaccions adverses descrites en la informació de producte del substrat de CYP3A4, administrat per via oral.

Taula 4. Interaccions de l'everolimús informades a la fitxa tècnica

Principi actiu per interacció	Interacció-canvi en la AUC/Cmax d'everolimús. Proporció mitja geomètrica (interval observat)	Recomanacions de l'administració conjunta
Inhibidors potents de CYP3A4/PgP		
Ketoconazol	AUC ↑15,3 vegades (interval 11,2-22,5) Cmax ↑4,1 vegades (interval 2,6-7,0)	No es recomana el tractament concomitant de Votubia® i d'inhibidors potents
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	No estudiats. S'espera un augment important en la concentració d'everolimús.	
Telitromicina, claritromicina		
Nefazodona		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibidors moderats de CYP3A4/PgP		
Eritromicina	AUC ↑4,4 vegades (interval 2,0-12,6) Cmax ↑2,0 vegades (interval 0,9-3,5)	Precaució quan no pugui evitar-se l'administració concomitant d'inhibidors moderats de CYP3A4 o de PgP <i>Per a pacients amb SEGA associat a CET:</i> Si els pacients necessiten l'administració conjunta d'un inhibidor moderat de CYP3A4 o de PgP, reduir la dosi diària aproximadament un 50% Les concentracions vall d'everolimús hauran d'avaluar-se aproximadament dues setmanes després de l'addició d'un inhibidor moderat de CYP3A4 o PgP <i>Per a pacients amb AML renal associat amb CET:</i> Si els pacients necessiten l'administració conjunta d'un inhibidor moderat de CYP3A4 o de PGP, pot considerar-se la reducció de dosi a 5 mg o 2,5 mg diaris. No obstant això, no hi ha dades clíniques amb aquest ajust de dosi. A causa de la variabilitat entre subjectes, els ajustos de dosis recomanats poden no ser òptims en tots els individus, per tant es recomana un estret control de les reaccions adverses
Imatinib	AUC ↑ 3,7 vegades Cmax ↑ 2,2 vegades	
Verapamil	AUC ↑3,5 vegades (interval 2,2-6,3) Cmax ↑2,3 vegades (interval 1,3-3,8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑2,7 vegades (interval 1,5-4,7) Cmax ↑1,8 vegades (interval 1,3-2,6)	
Fluconazol	No estudiat. S'espera un augment en l'exposició	
Diltiazem		

Dronedarona		
Amprenavir, fosamprenavir		
Suc de pomelo o altres aliments que afecten CYP3A4/PgP	No estudiat. S'espera un augment en l'exposició (l'efecte varia àmpliament)	Haurà d'evitar-se la combinació
Inductors potents de CYP3A4/PgP		
Rifampicina	AUC ↓63% (interval 0-80%) Cmax ↓58% (interval 10-70%)	Evitar l'ús conjunt d'inductors potents de CYP3A4. <i>Per a pacients amb AML renal associat amb CET:</i> Si els pacients necessiten l'administració conjunta d'un inductor potent de CYP3A4, s'ha de considerar un augment de la dosi de Votubia® de 10 mg al dia a 20 mg al dia utilitzant augments de dosi de 5 mg aplicats al dia 4 i 8 després de l'inici de l'inductor. Aquesta dosi de Votubia® es preveu per ajustar el AUC l'interval observat sense inductors. No obstant això, no hi ha dades clíniques amb aquest ajust de dosi. Si s'interromp el tractament amb un inductor, la dosi de Votubia® ha de tornar a la dosi utilitzada abans d'iniciar l'administració conjunta
Corticosteroides (exemple: dexametasona, prednisona, prednisolona)	No estudiat. S'espera una disminució en l'exposició	
Agents antiepilèptics (exemple: carbamazepina, fenobarbital, fenitoïna)		
Efavirenz, nevirapina		
Herba de Sant Joan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiat. S'espera una disminució important en l'exposició	No s'han d'utilitzar els preparats que contenen herba de Sant Joan durant el tractament amb everolimús

ÀREA ECONÒMICA

Dades d'eficiència

No s'han trobat estudis de cost-efectivitat de l'everolimús en pacients amb AML secundari a CET.

Cost del tractament amb Votubia® a Catalunya (impacte pressupostari)

Taula 5. Cost del tractament amb fàrmacs autoritzats i comercialitzats a Espanya per al tractament de l'AML

Principi actiu (nom comercial)	Presentació	PVL unitari de facturació	Posologia recomanada	Cost del tractament diari*	Cost del tractament anual
Everolimús (Votubia®)	VOTUBIA 5 mg, 30 comprimits	87,83 €*	10 mg/dia	175,66 €	64.115,9 €

n.a.: no aplica; * Preu notificat de facturació del CatSalut PVL+IVA per a la indicació de SEGA en pacients amb CET; el preu per a la indicació d'AML està pendent.

Les dades de prevalença, incidència del CET i les seves manifestacions clíniques varien de manera considerable en la literatura, fet que fa difícil i poc acurada la població tributària a tractament amb everolimús a Catalunya.

La població diana de pacients amb Votubia® es pot estimar a partir de les següents dades:

- Segons les dades Orphanet,¹⁸ la prevalença a Europa del CET en la població general s'estima en 8,8/100.000 habitants, que, en la població catalana, és de 7.565.603 habitants. Tenint en compte que l'Orphanet descriu una prevalença d'entre un 1/100.000 i un 9/100.000, es considera més adient utilitzar la mitjana de les prevalences estimades: 5/100.000. Així, s'estima que a Catalunya hi ha uns 378 pacients amb CET.
- Segons les dades d'un estudi epidemiològic (n=179) elaborat al Regne Unit, un **69%** dels pacients amb CET (adults i nens) tenen AML renal, i un 30% d'aquests varen desenvolupar un AML ≥ 4 cm (elevat risc d'hemorràgia). Tenint en compte que l'everolimús està indicat en pacients amb AML renal que presenten risc de complicacions i les dades de l'estudi epidemiològic, s'estima que la població tributària a tractament a Catalunya sigui d'uns **79 pacients**.

Tot i que encara no hi ha preu definit per a la indicació d'AML per a pacients amb CET, tenint en compte el preu actualment establert per al tractament del SEGA en pacients amb CET, s'estima un cost anual total d'uns 5.065.156,1 €.

DISCUSSIÓ

El CET és una malaltia hereditària rara causada pel creixement de tumors benignes a múltiples òrgans, incloent-hi els ronyons. Les complicacions en els òrgans principals són la font predominant de morbiditat en aquests pacients, i contribueixen a un augment de la mortalitat.³ Concretament, les complicacions renals són la causa més comú de mortalitat en pacients adults amb CET.²²

L'AML s'associa amb una taxa de creixement lent i constant amb baixa morbiditat.²⁷ No obstant això, pot causar hemorràgies considerables potencialment mortals. El risc d'hemorràgia important està relacionat amb el grau de vascularització,^{2, 19} la mida de l'AML (≥ 4 cm de diàmetre)²² i la mida dels aneurismes dins de l'AML (5 mm o més).^{2, 21}

El tractament de l'AML renal es basa en la simptomatologia i la grandària del tumor. Les indicacions fonamentals per a la intervenció inclouen símptomes com el dolor, el sagnat o la sospita de malignitat. El tractament profilàctic es justifica en tumors grans amb elevat risc de sagnat (≥ 4 cm d'ample o aneurismes intraAML de ≥ 5 mm de diàmetre).²

Les intervencions quirúrgiques disponibles inclouen l'embolització arterial selectiva, la nefrectomia parcial o radical i l'ablació per radiofreqüència.² L'embolització arterial selectiva és el tractament d'elecció tant per al control de l'hemorràgia en el context agut com per a l'abordatge d'AML aïllats amb indicació d'intervenció. Aproximadament el 85% dels pacients intervinguts amb embolització arterial selectiva desenvolupen la síndrome de postembolització, que inclou febre i dolor.³² La nefrectomia parcial té un risc elevat d'hemorràgia i està recomanada en aquells pacients amb tractament quirúrgic profilàctic per la mida del tumor o pels símptomes quan no és possible l'embolització.

Everolimús ha demostrat ser més eficaç que placebo quant a la taxa de resposta de l'AML en pacients adults amb CET considerada clínicament rellevant. Els resultats de les anàlisis de subgrups van ser consistents, amb l'efecte observat independentment del tractament concomitant amb antiepilèptics, l'edat, el sexe i la raça. Tanmateix, els resultats exploratoris de l'assaig de suport EXIST-1 van en línia amb els resultats observats a l'estudi pivotal, però en una població més jove. Tot i la rellevància clínica dels resultats d'eficàcia en la variable principal de l'estudi pivotal, no hi ha dades que relacionin la reducció del volum de l'AML amb una millora de la qualitat de vida, la supervivència, la reducció d'hemorràgies o la funció renal.

Els EA més freqüents observats a l'estudi pivotal en el grup tractat amb everolimús varen ser: estomatitis, nasofaringitis, acne, cefalea, tos i hipercolesterolèmia. Els efectes adversos greus més freqüents varen ser les estomatitis i la fatiga. Es va descriure una mort no relacionada amb el fàrmac al grup tractat amb everolimús. L'everolimús interacciona amb els tractaments antiepilèptics, la qual cosa fa necessari l'ajust de dosi.

L'everolimús ha demostrat ser efectiu en la reducció de l'AML renal associat al CET. El tractament amb everolimús és un tractament pal·liatiu que redueix el volum d'AML però no és curatiu, i en el moment de la suspensió de la medicació reapareixerien els tumors. A més, es desconeix la seguretat a llarg termini, i el tractament crònic amb everolimús pot comportar problemes en la seguretat del pacient.

A Catalunya, s'estima que uns 85 pacients l'any es podrien beneficiar del tractament d'AML amb everolimús.

La intervenció de l'AML renal està indicada en cas de l'aparició de símptomes com el dolor, el sagnat o la sospita de malignitat. Per altra banda, el tractament profilàctic es justifica en tumors asimptomàtics grans amb elevat risc de sagnat (≥ 4 cm d'ample o aneurismes intraAML de ≥ 5 mm de diàmetre). L'embolització es considera el tractament d'elecció per a la presentació d'AML amb hemorràgia aguda en presència d'aneurismes de més de 5 mm o en presència d'un únic AML ≥ 4 cm. Tenint en compte que un dels riscos més importants associats a l'embolització és la pèrdua de parènquima renal, aquest no seria el tractament d'elecció en pacients amb AML múltiples de ≥ 4 cm.

CONCLUSIONS

- Everolimús ha demostrat ser eficaç i segur en la reducció de l'AML renal en pacients adults amb CET.
- Tot i la rellevància clínica dels resultats d'eficàcia en la variable principal de l'estudi pivotal, no hi ha dades que relacionin la reducció del volum de l'AML amb una millora de la qualitat de vida, la supervivència, la reducció d'hemorràgies o la funció renal.
- Els efectes adversos de l'everolimús no són menyspreables; s'ha descrit una taxa elevada d'interrupció temporal o reducció de la dosi en pacients tractats amb everolimús a causa d'efectes adversos. Tanmateix, el tractament crònic amb everolimús pot comportar problemes en la seguretat del pacient, i es desconeix el seu perfil de seguretat a llarg termini. El maneig dels efectes adversos en aquests pacients esdevé molt important.
- En el moment de la suspensió de la medicació reapareixerien els tumors.
- La intervenció dels AML renals està indicada en cas de l'aparició de símptomes com el dolor, el sagnat o la sospita de malignitat. Per altra banda, el tractament profilàctic es justifica en tumors asimptomàtics grans amb elevat risc de sagnat (≥ 4 cm d'ample o aneurismes intraAML de ≥ 5 mm de diàmetre). L'embolització es considera el tractament d'elecció per a la presentació d'AML amb hemorràgia aguda en presència d'aneurismes de més de 5 mm o en presència d'un únic AML ≥ 4 cm. Un dels riscos més importants associats a l'embolització és la pèrdua de parènquima renal.

BIBLIOGRAFIA

1. Guerrero-Fernández J. Complejo de esclerosis tuberosa. [Monografía a Internet]. Web PEDIátrica [actualitzat gener 2012; consultat 19 març 2014]. Disponible a: www.webpediatria.com
2. Torres ET, Bennett WN. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. Uptodate. September 19, 2013. Disponible a: www.uptodate.com
3. Owens J, Bodensteiner JB. Tuberous sclerosis complex: Genetics, clinical features, diagnosis and management. Uptodate. 2013. Disponible a: www.uptodate.com
4. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet. 2008;23;372(9639):657-68.
5. EPAR Votubia [Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency; 2013. Disponible a: www.ema.europa.eu
6. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol. 2013; 49(4):243-54.
7. Ficha Técnica Votubia®. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [consultat 20 març 2014]. Disponible a: www.aemps.gob.es
8. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. Kidney Int. 2006;70(10):1777-82.
9. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. J Urol. 1998;160(1):141-5.
10. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. Radiology. 2002;225:451.
11. Stillwell TJ, Gomez MR, Kelalis PP. Renal lesions in tuberous sclerosis. J Urol. 1987; 138:477.
12. O'Callaghan FJ, Noakes MJ, Martyn CN, Osborne JP. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. BJU Int. 2004;94:853.
13. Dixon BP, Hulbert JC, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex renal disease. Nephron Exp Nephrol. 2011;118:e15.
14. Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF. The management of renal angiomyolipoma. J Urol. 1986;135:1121.
15. Albi G, del Campo L, Tagarro D. Wunderlich's syndrome: causes, diagnosis and radiological management. Clin Radiol. 2002;57:840.

16. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*. 2002;168:1315.
17. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, Mokhtar AA, Aslam M, Fahmy WE, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology*. 2008;72(5):1077-82.
18. Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos. Informes Periódicos de Orphanet. Serie Enfermedades Raras. Núm. 2. Paris (France): Orphanet/INSERM. Mayo 2014. [consultat 7 juny 2014]. Disponible a: www.orpha.net.
19. Rimon U, Duvdevani M, Garniek A, Golan G, Bensaid P, Ramon J, et al. Large renal angiomyolipomas: digital subtraction angiographic grading and presentation with bleeding. *Clin Radiol*. 2006;61(6):520-6.
20. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct; 49(4):255-65.
21. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):78-82.
22. Borkowska J, Schwartz RA, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol*. 2011;50(1):13-20.
23. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9639):657-68.
24. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res*. 2011;17(12):4071-81.
25. Peng ZF, Yang L, Wang TT, Han P, Liu ZH, Wei Q. Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: a systematic review. *J Urol*. 2014;192(5):1424-30.
26. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9869):817-24.
27. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma [Internet]. Arnhem: Netherlands: European Association of Urology. [consultat 20 març 2013]. Disponible a: www.uroweb.org/guidelines
28. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9861):125-32.
29. Canadian Drug Expert Committee (CDEC). Final Recommendation EVEROLIMUS. Indication: Renal Angiomyolipoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex. September 25, 2013[Internet]. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013. [consultat 3 octubre 2014]. Disponible a: www.cadth.ca

30. VOTUBIA for the treatment of adult patients with renal angiomyolipoma (AML) associated with tuberous sclerosis complex [Internet]. Montreal (Canada): Haute Autorité Sante; March 2013. [consultat 30 juny 2013]. Disponible a: www.has-sante.fr

31. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med. 2006;355(13):1345-56.

32. Bissler JJ1, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. Kidney Int. 2004;66(3):924-34.

ANNEX 1. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia i seguretat

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

Per identificar els estudis per a aquest fàrmac es va utilitzar la cerca dissenyada per desenvolupar l'avaluació de l'everolimús (Votubia®) per al tractament de pacients amb SEGA associat amb CET. Es reproduïx aquí el detall de la cerca dissenyada amb anterioritat.

S'ha fet una cerca bibliogràfica, fins a finals de maig del 2014, en les següents bases de dades bibliogràfiques electròniques: MEDLINE, EMBASE i les bases de dades incloses a The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database i NHS Economic Evaluation Database).

Adicionalment, s'han consultat els webs de les principals agències reguladores (European Medicines Agency i U.S. Food and Drug Administration), i es van cribrar les referències bibliogràfiques dels estudis més rellevants identificats a la cerca electrònica.

Per determinar l'aparició de possibles nous estudis entre el gener i el febrer del 2014, es va fer una cerca específica a MEDLINE.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, sense restriccions d'idioma, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics pivotals i estudis d'extensió.
- **Tipus de participants:** pacients amb AML associat amb CET.
- **Tipus d'intervenció:** everolimús enfront de qualsevol tipus de comparació (placebo o activa).
- No s'han establert criteris específics d'inclusió quant a les variables de resultat d'interès.

S'han exclòs estudis amb un disseny diferent del dels mencionats anteriorment, tot i que en el cas de les revisions de la literatura s'han avaluat les seves referències bibliogràfiques.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums i a text complet. Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats, generant unes taules descriptives de les principals característiques i resultats dels estudis inclosos. En cas que per a un estudi s'hagin identificat diverses publicacions associades, totes les dades s'han inclòs en una mateixa taula.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha portat a terme una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (vegeu la taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metaanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metaanàlisis ben fetes, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben elaborats amb poc risc de biaix
1-	Metaanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben elaborats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu

cïberesp

Membre corporatiu



Membre corporatiu